

13-2

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-100361

⑪ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)7月31日

C 07 D 209/08

7242-4 C

209/34

7242-4 C

209/40

7242-4 C

209/42

7242-4 C

A 61 K 31/405

A A C

31/435

A B L

A B N

C 07 D 401/12

※

(全 9 頁)

⑭ 3-アミノプロポキシアリール誘導体

ミンゲン・アホルンシュトラ
セ 9

⑮ 特 願 昭55-2689

⑯ 出 願 人 サンド・アクチエンゲゼルシャ
フト

⑰ 出 願 昭55(1980)1月16日

優先権主張 ⑱ 1979年1月18日 ⑲ スイス(C
H) ⑳ 491/79-1

スイス国バーゼル(番地なし)

㉑ 代 理 人 弁理士 小田島平吉

㉒ 発 明 者 リヒアルト・バートルト
スイス国シーエイチ-4103ポト

最終頁に続く

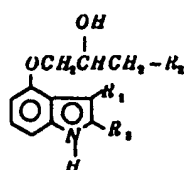
明 細 書

1 発 明 の 名 称

3-アミノプロポキシアリール誘導体

2 特 許 請 求 の 範 囲

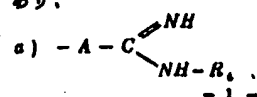
1 式 1



[式中、R₁ は水素またはメチルであり、

R₂ は水素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシ、炭素原子 2 ~ 5 個のアルコキシ、カルボニル、カルバモイルまたはシアノであり、

R₃ は次の意味を有する基 a) または b) であり、



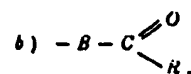
ここで、A は基 -N-NH-、N-

-N-(CH₂)_n-NH-
または
R_a であり、

R_a は水素または炭素原子 1 ~ 4 個のアルキルであり、

n は 2、3 または 4 であり、

R_b は水素、炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、炭素原子 2 ~ 4 個のアルカノイルまたはベンゾイルであり、



ここで、B は基 -N-N-、-N-

-N-(CH₂)_n-N-
または
R_c R_d であり、

R_c は水素、炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、フェニルまたは炭素原子 1 ~ 4 個のアルコキシもしくは炭素

番号 9 ~ 85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立にシ置換されたフェニルであり、

R_c は水素または炭素原子 1 ~ 4 個のアルキルであり、

R_d は水素、炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、フェニルまたは炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、炭素原子 1 ~ 4 個のアルコキシもしくは番号 9 ~ 85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立にシ置換されたフェニルであり、

n' は 2、3 または 4 であり、

R_e は炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、フラン、フェニルまたは炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、炭素原子 1 ~ 4 個のアルコキシもしくは番号 9 ~ 85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立にシ置換されたフェニル、或いは $-NR_gR_f$ であり、ここで R_g および R_f は独立に水素、炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、

- 8 -

の対応する化合物を式 III



[式中、 R_g は特許請求の範囲第 1 項に定義したとおりである]

の適当な化合物と反応させ、必要に応じ、得られ

1 の化合物における 8-アミノプロボキシ開鎖の 2 位置を適当にエステル化することを特徴とする特許請求の範囲第 1 項記載の化合物の製造方法。

3. 特許請求の範囲第 1 項記載の化合物を薬学的組成物または飼料剤と共に含有する薬学的組成物。

4. 処置の必要に応じ治療上有効量の特許請求の範囲第 1 項記載の化合物を動物に投与することとを特徴とする、心臓律動障害、運動活性の麻痺に関連する障害、高血圧症、冠状循環、交感神経過剰刺激から生ずる状態、心筋梗塞、片頭痛、緑内

- 5 -

特開昭55-100361(2)

フェニルまたは炭素原子 1 ~ 4 個のアルキル、

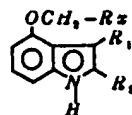
炭素原子 1 ~ 4 個のアルコキシもしくは原子

番号 9 ~ 85 のハロゲンによりモノ置換もし

しくは独立にシ置換されたフェニルである]

の化合物、またはエステル化型における 8-アミノプロボキシ開鎖の 2 位置にヒドロキシ基を有するその生理学上許容しうる加水分解可能な誘導体もしくはその製薬学上許容しうる塩。

2. 式 II



II

[式中、 R_1 および R_2 は特許請求の範囲第 1 項に定義したとおりであり、

R は第 1 級もしくは第 2 級アミンと反応して 2-アミノ-1-ヒドロキシエチル基を生じしうる基である]

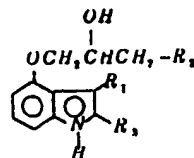
- 4 -

障または甲状腺中毒症の処置方法。

8. 発明の詳細な説明

本発明は 8-アミノプロボキシアール誘導体、その製造およびそれを含有する製薬学的組成物に関する。

本発明によれば、式 I



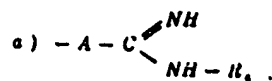
I

[式中、 R_1 は水素またはメチルであり、

R_2 は水素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、炭素原子 2 ~ 5 個のアルコキカルボニル、カルバモイルまたはシアノであり、

R_3 は次の意味を有する基 (a) または (b) であり、

- 6 -

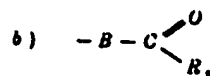


ここで、Aは基 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} NH-$ 、 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-$ または $-N-(CH_2)_n-NH-$ であり、
 $\begin{matrix} | \\ R_a \end{matrix}$

R_a は水素または炭素原子1~4個のアルキルであり、

n は2、3または4であり、

R_b は水素、炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子2~4個のアルカノイルまたはベンゾイルであり、



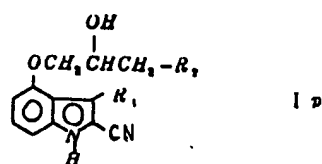
ここで、Bは基 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-$ 、 $-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-$ または $-N-(CH_2)_{n'}-N-$ であり、
 $\begin{matrix} | \\ R_d \end{matrix}$

- 7 -

くは独立に置換されたフェニル、或いは $-NR_gR_f$ であり、ここで R_g および R_f は独立に水素、炭素原子1~4個のアルキル、フェニルまたは炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子1~4個のアルコキシもしくは原子番号9~85のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニルである]

の化合物ならびにエステル化型の8-アミノプロポキシ誘導の8位置にヒドロキシ基を有するその生増子に許容しうる加水分解可能な誘導体が提供される。

式Iの化合物の1群は、式I p



[式中、 R_1 および R_2 は上記のとおりであ

- 8 -

特開昭55-100361.3)

R_b は水素、炭素原子1~4個のアルキル、

フェニルまたは炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子1~4個のアルコキシもしくは原子番号9~85のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニルであり、

R_c は水素または炭素原子1~4個のアルキルであり、

R_d は水素、炭素原子1~4個のアルキル、

フェニルまたは炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子1~4個のアルコキシもしくは原子番号9~85のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニルであり、

n' は2、3または4であり、

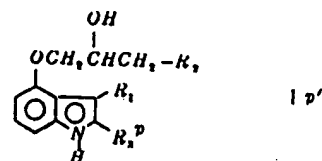
R_e は炭素原子1~4個のアルキル、フラン、フェニルまたは炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子1~4個のアルコキシもしくは原子番号9~85のハロゲンによりモノ置換もし

- 8 -

る]

の化合物である。

式Iの化合物の他の群は、式I p'

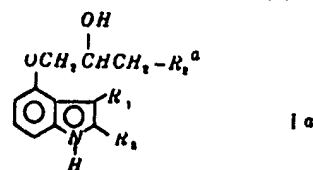


[式中、 R_1 および R_2 は上記のとおりであり、

R_2^p は水素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、炭素原子2~5個のアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである]

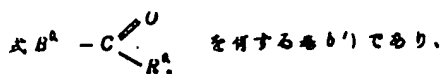
の化合物である。

また、式Iの化合物の他の群は、式I a



- 10 -

〔式中、 R_1 および R_2 は上記のとおりであり、 R_3^a は上記した通り〕であらう、または



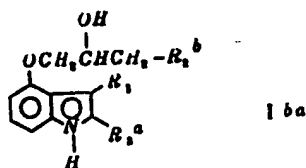
ここで B^a および R_3^a は B および R_3 について上記したとおりであり、ただし R_3 および R_3^a の一方が炭素原子 1~4 個のアルキル、フェニルまたは炭素原子 1~4 個のアルキル、炭素原子 1~4 個のアルコキシもしくは原子番号 9~85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニルである場合、 R_3 および R_3^a の他方は炭素原子 1~4 個のアルキル、フェニルまたは炭素原子 1~4 個のアルキル、炭素原子 1~4 個のアルコキシもしくは原子番号 9~85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニル以外のものである〕

- 11 -

くは原子番号 9~85 のハロゲンによりモノ置換もしくは独立に置換されたフェニルである〕

の化合物である。

式 1 の化合物の 1 群は、式 1 b a



〔式中、 R_1 および R_3^b は上記したとおりであり、

R_3^a はヒドロキシメチル、カルバモイルまたはシアノである〕

の化合物である。

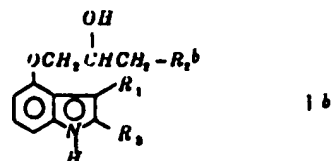
さらに化合物の他の群は、エステル化型の 8-アミノプロボキシ開環における 2 位にヒドロキシ基を有する式 1 の化合物の生理学上許容しう

- 12 -

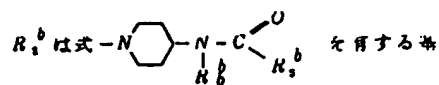
特開昭55-100361(4)

の化合物ならびにエステル化型の 8-アミノプロボキシ開環における 2 位にヒドロキシ基を有するその生物学上許容しうる加水分解可能な誘導体である。

式 1 の化合物の他の群は、式 1 b



〔式中、 R_1 および R_3 は上記のとおりであり、



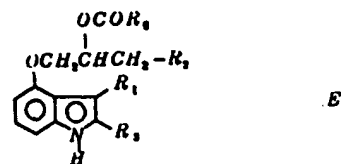
は炭素原子 1~4 個のアルキルであり、且つ他方はフェニルまたは炭素原子 1~4 個のアルキル、炭素原子 1~4 個のアルコキシもし

- 12 -

る加水分解可能な誘導体である。

生理学的に加水分解可能な誘導体は、生理学的条件下で分解して 8-アミノプロボキシ開環の 2 位にヒドロキシ基を有する対応する化合物となるような誘導体である。

式 1 の化合物のエステル化型の誘導体の 1 群は、たとえば式 E



〔式中、 $R_1 \sim R_3$ は上記のとおりであり、

R_2 は炭素原子 1~12 個のアルキル、炭素原子 8~7 個のシクロアルキル、フェニル、炭素原子 7~12 個のフェニルアルキル、フェニル環が炭素原子 1~4 個のアルキルによりモノ置換された、またはフェニル環が原子

- 14 -

番号9~85のヘロゲンによりモノ置換もしくは独立にジ置換された、またはフェニル環が炭素原子1~4個のアルコキシによりモノ置換または独立にジ置換もしくはトリ置換されたフェニルもしくは炭素原子7~12個のフェニルアルキルである]

の化合物である。

式10および16の化合物のエステル化能における誘導体の群は、R₁が上記した意味を有する対応する誘導体である。

好適なものは、8-アミノプロポキシ開鎖の2位置におけるヒドロキシ基が遊離型であるような化合物である。

R₁は好ましくは水素であり、R₂は好ましくはカルバモイル、カルボキシルまたはシアノ、特に好ましくはシアノである。

R₃は好ましくは基b)であり、Aは好ましく

- 15 -

70

しくは水素またはアルキル、特に水素である。R₄は好ましくはアルキルまたはフェニルである。或いは、R₄は好ましくはシクロアルキル、置換フェニル、または置換もしくは未置換フェニルアルキルである。

アルキルR₅。こついで以下に記載したもの以外)および またはアルコキシは好ましくは炭素原子数1または2個、特に1個である。アルコキシカルボニルまたはアルカノイルは好ましくは炭素原子数2または3個、特に2個である。炭素原子数が3個よりも多い場合、これは好ましくはカルボニル部分に対し位置αにて分岐し、たとえばイソプロポキシカルボニルである。ヘロゲンは好ましくは塩素または臭素、特に塩素である。

R₆がアルキルである場合、これは好ましくは炭素原子数3~5個であり且つ好ましくは特にこれが結合しているカルボニル基に対し位置αにて

- 17 -

71

は基-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ NH-または-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ (CH₂)_n-NH-、
|
R_a

特に好ましくは-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ NH-である。R_aは好ま

しくは水素であり、nは好ましくは2である。R_b

は好ましくは水素またはアルキル、特にアルキル

であり、Bは基-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ N-または-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ (CH₂)_{n'}-NH-、
|
R_b |
|
R_c

-N-、特に-N $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \end{array}$ N-である。R_bは好ま

しくは水素またはアルキル、好む水素であり、R_c

は好ましくは水素であり、R_dは好ましくは水素、

アルキルまたは未置換フェニル、特に水素である。

n'は好ましくは2または3、特に2である。R_e

は好ましくはアルキルまたはフラン、特に未置換

フェニルまたは-NR₆R_fである。R_eは好まし

しくはアルキルまたはフェニルであり、R_fは好ま

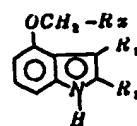
- 16 -

72

分岐し、たとえばイソプロピル、isobutyl-ブチルまたは3-ペンチル、特にisobutyl-ブチルである。シクロアルキルは好ましくは炭素原子数5または6個のものである。

フェニル環は好ましくは未置換である。置換されている場合、好ましくはモノ置換である。モノ置換されている場合、置換基は好ましくはパラ位に存在する。ジ置換またはトリ置換されている場合、置換基は好ましくはメタ位およびパラ位に存在する。多置換されている場合、置換基は好ましくは同一である。フランは好ましくは2-フランである。

本発明によれば、
本発明の化合物は、式II



[式中、R₁およびR₂は上記のとおりであ

- 18 -

73

り、Rは第1級もしくは第2級アミンと反応して3-アミノ-1-ヒドロキシエチル基を生成しうるものである]

の対応する化合物を式Ⅲ



[式中、R₁は上記のとおりである]

の適当な化合物と反応させ、必要に応じ、得られる式Ⅰの化合物における3-アミノプロポキシ開鎖の2位置を適当にエステル化することからなる方法により得ることができる。

アミノ化工程は、類似の3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシアール化合物の製造に対する常法で行なうことができる。たとえば、Rは式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ の基またはこの基の錯体、たとえば式 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Y}$ の基とすることができ、ここでYは塩基、炭素またはR₂-SO₂-O-の基であり、R₂はフェニル、トリルまたは低級ア

- 19 -

ミノ-プロポキシ開鎖の2位置において選択的に行ない、便利にはたとえばヒドロキシに対して存在せしめる他の反応性基をたとえばベンジルオキシ基の形で一時的に保護しながら行ない、次いで保護基をたとえば水系添加により選択的に離脱させる。

本発明の塩基型の化合物は常法により塩型に変えることができ、またその逆も可能である。鹽付加塩形成に適する酸はマレイン酸、マロン酸およびフマル酸を包含する。R₁がカルボキシルである場合、強塩基たとえば水酸化ナトリウムを用いて塩を形成させることもできる。

本発明の化合物において、たとえば3-アミノプロポキシ開鎖の2位置における炭素原子は不斉的に置換されている。したがって、化合物はラセミ体としても或は個々の光学異性体としても存在することができる。好適な光学異性体は、8

- 21 -

特開昭55-100361(公)

ルキルである。Yは特に塩基である。反応は好ましくはイソプロパノール中またはたとえジオキサンのような適当なエーテル中に行なわれる。必要に応じ、過剰のアミンを溶媒として使用することができる。或いは、反応を溶媒物として行なうこともできる。適する反応温度は約20〜約200℃であり、溶媒が存在する場合は反応混合物の流動温度が便利である。

開鎖中の2-ヒドロキシ基の適宜行なう置換は常法で行なうことができる。たとえば、これは類似の3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシアール化合物のエステルの製造について知られている方法でエステル化することができ、必要に応じ、他の反応性基が存在する場合には選択的の反応を使用する。R₁がヒドロキシメチルもしくはカルバモイルである場合、或いはR₁が基d)またはf)である場合、このエステル化工程を8-ア

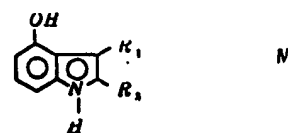
- 20 -

3-アミノプロポキシ開鎖のこの不置換された炭素原子におけるS立体配置のものである。

個々の光学異性体は、たとえば光学的に活性な出発物質を使用することによりまたは光学的に性質を用いる分別精製化により常法で得ることができる。

出発物質として使用する化合物は常法で得ることができる。

特に、式Ⅱの化合物は、式N



[式中、R₁およびR₂は上記のとおりである]

の化合物中に基-OCH₂-RをO-アルキル化により導入することにより得ることができる。式Nの化合物は好ましくはアニオン型で反応させる。

- 22 -

実施例 1

4-(2-ヒドロキシ-8-[4-(1-メチル-8-フエニル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロポキシ)-1H-インドール-2-カルボニトリル

ジオキサン150ml中における4-(2,8-エポキシプロポキシ)-1H-インドール-2-カルボニトリル10gと1-メチル-8-フエニル-1-(ピペリジン-4-イル)-尿素15gとの混合物を濃硫酸に20時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、活性炭で処理して清澄した。溶液を濃縮し、エタノール/HClの添加により結晶化を誘導させた(テトラヒドロフラン/塩化メチレンから再結晶化させた後の融点化合物の塩酸塩の融点241°(分解))。

出発物質は次のようにして得られる：4-(2,8-エポキシプロポキシ)-1H-インドール

- 24 -

インドール-2-カルボニトリルの融点：149-151°。

Rが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である式IIの適当な化合物から、実施例1と同様な方法により、式IIIの適当な化合物と反応させて下記の式Iの化合物を得ることができる。

4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボニトリルおよび4-ヒドロキシ-8-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリルは、たとえば四塩化チタンを使用して対応する2-カルボキサミド誘導体から水分子を離脱させることにより得られる。

また、4-(2,8-エポキシプロポキシ)-1H-インドール-2-カルボニトリルおよび4-(2,8-エポキシプロポキシ)-8-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリルは、たとえば硫酸トリフルオロ酸を使用して対応する2-カルボキサミド誘導体から得ることができる。

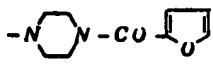
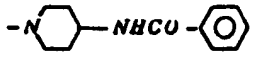
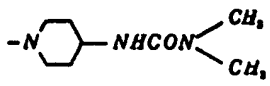
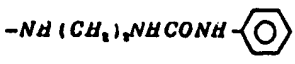
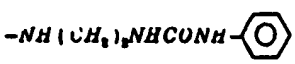
上述の特定の出発物質の製造が詳細に記載されていない限り、これは常法で行なうことができる。

以下、実施例により本発明をさらに説明する。実施例にかいて温度は摂氏であり且つ未補正である。

- 23 -

-2-カルボキサミド7gとジオキサン90mlとピリジン7.2gとを攪拌下に10°まで冷却する。次いで、ジオキサン45ml中に溶解させた硫酸トリフルオロ酸10.45gを徐々に加え、その間温度を10-12°に維持する。室温でさらに2時間攪拌後、塩化メチレン500mlを加え、溶液を攪拌し、水800mlにて2回デカンテーションし、そして有機相を濃硫酸マグネシウムで脱水する。次いで、紫色の溶液をタルク上で通過し、溶液を蒸発させる。粘性の液体残留物を、1gメタノールを含む塩化メチレンを抽出剤として使用するシリカゲル(メルク社7788)200g上でのクロマトグラフィーにかける。純粋な画分を塩化メチレン/メタノール中に溶解させ、溶液を濃縮し、そしてエーテルを加える。生成する結晶を分別し、エーテルで洗浄しそして60°にて減圧乾燥する(4-(2,8-エポキシプロポキシ)-1H-

- 25 -

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	融点
2	H	CN		<i>fu</i> 207-208°
3	H	CN		208-204°
4	H	CN		179-181°
5	H	CN		<i>hmo</i> 146°(分解)
6	H	CONH ₂		105°(分解)

fu = ビス(塩基)アール濃塩
hmo = マロン酸水素塩

本発明の化合物は、動物における薬理学的活性を示す。

本化合物は抗不整脈 (antiarrhythmic) 活性を示し、これは標準的試験で示される。たとえば、これら化合物は、エヌ・ロイター (N. Roetter) およびイー・ヘーグ (E. Haag) の發現 [Arch. pharmacol., 第268巻第228-233頁 (1971)] によれば、化合物の濃度 10^{-6} ~ 10^{-4} モルにてモルモットの左心房における官能不応期 (functional refractory period) を長期化させる。

したがって、本化合物は抗不整脈剤としての用途が示され、たとえば心臓粗動 (heart flutter) のような心臓律動障害 (heart rhythm disorder) の治療に使用される。

また、本化合物は、標準的試験で示されるように、 α -アドレノセプター遮断活性 (α -adreno-

ceptor blocking activity) をも示す。たとえば、 α -アドレノセプターの抑制は、犬の大腿静脈 (Vena femoralis) の単離したらせん片 (Müller-Schweinitzer および E. Stürmer, Br. J. Pharmacol., (1974) 51, 441-446) において、約 10^{-7} M ~ 約 10^{-5} M の濃度で観察することができる。

したがって、本化合物は、たとえば麻痺性腸閉塞症 (paralytic ileus) のような腸運動性の麻痺に関連する障害の予防および治療に対し、 α -アドレノセプター遮断剤としての用途が示される。

インドール環の2位にシアノ基またはカルボモイル基特にシアノ基を有する本化合物は、標準試験で示されるように、 β -アドレノセプター遮断活性を示す。たとえば、単離された自然型モルモット心房 (K. Saemeli, Helv. Physiol.

Acta, 25, (1967) CH 219-CH
221の方法)において、アドレナリンの収縮力
増進作用(positive inotropic effect)の
抑制は約 $10^{-7}M$ ~約 $10^{-6}M$ の低濃度で観察さ
れる。

したがって、これら化合物は、たとえは狭心症
(Angina pectoris)のような冠状脈症の予防
および治療、たとえは神経心臓症(nervous heart
disease)のような交感神経過剰刺激症
(sympathetic overstimulation)から生ずる
状態の予防および治療、高血圧症(hypertensi-
on)の予防および治療、心筋梗塞症(myocardial
infarct)の予防および治療、間(inferior)
migraine)の処置、並びに緑内障(glaucoma)
や甲状腺中毒症(hyperthyroidism)の処置に対
し、 β -アドレノセプター遮断剤としての用途が
示される。

- 80 -

は液体の製薬学的担体もしくは希釈剤と混合して
なるものである。1日当りの投与量の例は0.1~
1000mgである。

一般に、本化合物の2(S)光学異性体は、2
(R)光学異性体よりも β -アドレノセプター遮
断剤としての活性が大である。

本化合物は、製薬学上許容しうる塩型として投
与することができる。このような塩型は塩酸塩と
同程度の活性を示し、常法により容易に製造され
る。本発明はまた、塩酸塩もしくは製薬学上許容
しうる塩型の本発明の化合物を製薬学的担体もし
くは希釈剤と共に含んで成る製薬学的組成物をも
提供する。この種の組成物は、たとえば錠剤の形
態とすることができる。

特許出願人 サンド・アグチエンゲゼルシャフト

代理人 弁護士 小田島 平 吉

- 82 -

特開昭55-100361(9)

β -アミノプロボキシ側鎖の2位置に置換ヒド
ロキシ基を有する化合物は、 α -および β -アド
レノセプター遮断活性を示す上記試験を行なう物
に対応する置換ヒドロキシ化合物に変える必要が
あることが了解されよう。

式16の化合物はこの種の化合物について示
されるより有利な性質、たとえは2-シアノ基
はカルバモイル化合物、特に2-シアノ化合物の
場合 β -アドレノセプター遮断作用を示し、しか
も過剰な副作用がなく、活性の持続が長い
などの利点を示す。

上記の用途に適用し、投与量は勿論使用化合物、
投与方式および所望の効果を応じて変化するであ
ろう。しかしながら、一般に、約0.1mg~約
1000mgの1日投与量で投与すれば満足しうる
結果が得られ、また経口投与に適する投与形態
は約0.25mg~約500mgの化合物を固体もしくは

- 81 -

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³
/(C 07 D 401/12
209/00
211/00)

識別記号

庁内整理番号

優先権主張 ⑤1979年1月18日⑤スイス(C
H)⑤496/79-0